UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 35

LE CŒUR DANS L'ACROMÉGALIE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PAUL PONS

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT, *Président*

DELAUDE
J. LAPORTE
MONNIER
} *Assesseurs*

RIBAUD, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin 16
TOULOUSE

1961

Le CŒUR dans L'ACROMEGALIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0007

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1961 N° 35

LE CŒUR DANS L'ACROMÉGALIE

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1961

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PAUL PONS

MEMBRES DU JURY
- MM. GADRAT, *Président*
- DELAUDE, *Assesseurs*
- J. LAPORTE, *Assesseurs*
- MONNIER, *Assesseurs*
- RIBAUD, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin 16

TOULOUSE

1961

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. M. LAZORTHES
ASSESSEUR. . . . . DELAS
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE
CALVET
LEFEBVRE
BRUSTIER

Professeurs honoraires. . . . MM. VALLOIS
CLERMONT
DUCUING
RIBAUT
NANTA
TAPIE

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique Médicale. . . . . MM. MERIEL
Clinique Médicale. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . RISER
Clinique obstétricale. . . . . . . GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique. . . . . CADENAT (E.)
Clinique ophtalmologique. . CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . . . . CALVET
Cliniq. traumatolog. des membres RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale PONTONNIER
Anatomie. . . . . LAZORTHES
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique. . . . FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE
Electro-Radiologie. . . . . MARQUES
mbryologiegeneraie. : . . . . BROUSSY
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Médecine Légale du Travail PLANQUES
Médecine Sociale. . . . . BOUNHOURE
Parasitologie. . . . . BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . . . DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . . SENDRAIL
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD
Propédeutique médicale. . . . GERAUD
Thérapeutique. . . . . DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONN

Anatomie générale et comparée. . . . . MM. COULOUM
Pathologie médicale. . . . . LAPORTE
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie. . . . . LAPORTE
Biochimie médicale. . . . . . . MM. DOUSTE-BL
Physique médicale. . . . . BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGRE

Anatomie Pathologique. . . . BOUISSOU
Histologie et Embryologie. . . . PLANEL
Parasitologie. . . . . RUFFIE (J.
Physiologie. . . . . MONTASTI

AGREGES

Pathologie médicale. . . . . . . MM. MONNIER
RIBAUT
DELAUDE
CALAZEL
Pathologie chirurgicale. . . . ENJALBER
FICAT
PASQUIE
SOUQUET
Médecine légale . . . . GREZES-RI
Odontostomatologie . . . . CADENAT
Pédiatrie . . . . BARDIER
Rhumatologie. . . . . RUFFIÉ (R.)

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie . . . . THOMAS
Ophtalmologie . . . . DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie . CLAUX
Pathologie Chirurgicale . . DAMBRIN
DIEULAFE
Urologie. . . . . LHEZ

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie. . . . . Mme DULUCQ-M.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle M. BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . . BLANC
Histoire Naturelle. . . . . MM. DELAS
Matière Médicale. . . . . VINCENT
Pharmacie chimique pharmacodynamie. . . . . CAUJOLLE
Pharmacie galénique. . . . . STANISLAS

PROFESSEURS A TITRE PERSONN

Pharmacie. . . . . M. COUTURI

PROFESSEURS SANS CHAIR

Sciences Naturelles. . . . . . . Mlle MEYNIER
M. ROUX

MAITRES DE CONFERENCES AGR

Microbiologie. . . . . MM. BREUILLA
Sciences Physiques. . . . . . . M. PITET

PERSONNEL ADMINISTRA

Secrétaire Principal. . . . . . . M. ROCHE
Secrétaire. . . . . Mme LAFFONT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

CETTE THÈSE EST DÉDIÉE

A HENRY S. M. UHL, M. D.

Assistant Director
Of Albany Medical College
Albany, New-York

Qui fut notre Maître durant ces trois dernières années et à qui nous voulons exprimer toute notre reconnaissance.

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DU JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le très grand honneur de présider notre Jury de Thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Nous lui exprimons notre sincère reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur à la Faculté

Il nous a fait l'honneur de faire partie de notre Jury.

Qu'il reçoive ici l'assurance de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur Agrégé de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur de participer à notre Jury.

Qu'il reçoive ici l'assurance de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUD

Qu'il trouve ici le témoignage de notre vive gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre Jury.

LE CŒUR DANS L'AGROMEGALIE

INTRODUCTION

Si le tableau clinique de l'Acromégalie — c'est-à-dire les transformations caractéristiques du squelette et de la peau, les troubles du champ visuel, les céphalées — a été depuis longtemps brossé d'une manière précise, les altérations présentes dans le système Cardio-Vasculaire ont été fort discutées et le sont encore, au moins quant à leur mécanisme.

La cœur est fréquemment atteint dans l'Acromégalie et la plupart des auteurs ont été impressionnés par les signes d'insuffisance cardiaque qui marquent très souvent la phase terminale de la maladie. D'autre part, une Cardiomégalie est présente d'une manière fréquente chez les acromégales et il n'est pas rare de trouver des cœurs à l'autopsie pesant plus de 500 grammes et même des cas dépassant 1 000 grs ont été souvent rapportés dans la littérature.

Nous avons eu l'occasion d'étudier un certain nombre de malades présentant cette affection et nous nous sommes spécialement intéressés à leur système Cardio-

Vasculaire. Nous diviserons notre travail en trois parties :

— La première partie est un bref résumé des articles parus dans la littérature.

Elle est destinée à révéler l'opinion de la plupart des auteurs s'étant intéressés à ce problème.

— La deuxième partie est réservée à l'étude du système Cardio-Vasculaire de 25 malades atteints d'Acromégalie et admis dans le service de médecine d'Albany Médical School durant ces 15 dernières années, et dans les services du Professeur GADRAT, au Centre Hospitalier de Toulouse.

— Enfin, dans la 3e partie, nous nous efforcerons d'analyser nos résultats et de comparer nos conclusions avec celles des précédents auteurs.

REVUE DE LA LITTERATURE

Neuf ans après la description clinique de l'Acromégalie par Pierre MARIE, HUCHARD en 1895 publiait le cas de 3 patients atteints de cette affection et qui présentaient une Cardiomégalie cliniquement, fait qui fut confirmé à l'autopsie. La cause en était imputée à une splanchnomégalie généralisée, à de l'artériosclérose et à une déformation de la colonne vertébrale et de la cage thoracique. Ce fut FOURNIER, en 1896, qui présenta un des meilleurs travaux du début, étudiant 25 cas et mettant en évidence la fréquence d'une insuffisance cardiaque chez ces malades, associée le plus souvent à une hypertrophie du cœur et de tous les viscères. Il insistait aussi sur la présence d'une Cyphose cervico-dorsale, la position haute du cœur dans la cage thoracique et un degré variable d'artériosclérose.

Deux années plus tard, Pierre MARIE et SOUZA-LEITE, dans une publication sur l'Acromégalie, notaient encore l'importance des changements dans le système cardio-vasculaire et l'augmentation du volume du cœur.

En 1904, PAVOT et BEUTTER, chez un Acromégale mort en insuffisance cardiaque, parlaient d'hypertrophie des fibres du myocarde.

Ensuite, d'une manière sporadique, la Littérature

Médicale Française et Allemande allait rapporter des cas semblables comprenant généralement un ou deux malades. Ce furent les publications de LABADIE-DEGRAVE, DEGUY et ALLESSANDRI. Un de leurs malades avec une cardiomégalie avait aussi de l'hypertension.

A cette même période, à l'Université de YALE, OSBORNE étudiait un Acromégale en décompensation cardiaque et qui mourut durant une syncope « due, ainsi que l'œdème de ses jambes et chevilles à la faiblesse de son cœur ». A l'autopsie le cœur pesait 1 275 grs et contenait du tissu conjonctif en grande quantité. » Bien que ce cœur fut énorme, son potentiel d'action était limité, ce qui pouvait être démontré aussi par l'auscultation. »

HUMPHREY et DIXON, en 1910, eurent l'occasion d'étudier le cas d'un malade avec un cœur énorme et décompensé. Ce malade avait aussi une hypertension modérée et les auteurs découvrirent dans ses urines une substance qu'ils estimèrent douée de propriétés hypertensives. A l'autopsie le cœur pesait 1 295 grs. Nous citerons pour mémoire les travaux de LUBARSCH et de GRELLIER et ce fut AMSLER, en 1912, qui défendit la théorie suivante, à savoir que l'hypertrophie cardiaque dans l'Acromégalie était hormonale à l'origine et non plus secondaire à d'autres aspects de la maladie tels que la splanchnomégalie, la Cyphose ou l'artériosclérose.

Pour BASSOE quelques années plus tard (1922), il y aurait dans cette affection une dilatation importante et une sclérose des vaisseaux, une hyperplasie des glandes surrénales et une substance hypertensive présente dans le sang, facteurs qui joueraient un rôle de premier ordre dans la production de la Cardiomégalie. En dehors

des articles et publications, quelques Traités sur l'Acromégalie insistèrent sur le système Cardio-Vasculaire, tels ceux de STERNBERG, de MARIE et SOUZA-LEITE déjà cités et d'HINSDALE. Nous avons eu l'occasion de consulter celui de STERNBERG qui, comme HUCHARD, pensait que l'hypertrophie cardiaque était secondaire à la Splanchnomégalie, la sclérose artérielle et les altérations dans la forme de la cage thoracique.

Il trouvait aussi avec de nombreux auteurs que les artères étaient dilatées et hypertrophiées, phénomène produit par un épaississement des cellules endothéliales de l'intima, une diminution de la musculaire et remplacement par du tissu fibreux et une augmentation de l'adventie.

Quant à HINSDALE, il avait remarqué deux formes d'altération dans le cœur de l'Acromégale. La première étant une hypertrophie pure de la fibre myocardique sans dégénération. La seconde étant une hypertrophie accompagnée d'une sclérose et d'une dégénération de la fibre musculaire. C'est dans cette seconde condition que l'on rencontre une véritable myocardite scléreuse, une artériosclérose cardiorénale avec ce qu'il appelle une hyposystole, un foie cardiaque, un œdème des extrémités inférieures et de l'albumine dans les urines. De même il rapportait la présence de lésions dans le système vasculaire, lésions évoluant en 3 phases : dilatation des vaisseaux, épaississement des parois vasculaires et enfin oblitération de leur lumière.

En 1927, CUSHING et DAVIDOFF rapportaient les résultats de quatre autopsies qu'ils avaient eu l'occasion

de faire chez des Acromégales. Deux cœurs présentaient une remarquable hypertrophie avec des poids respectifs de 1 000 et 1 050 grs ; les deux autres pesant environ 500 grs. A l'examen microscopique, les fibres myocardiques étaient hypertrophiés et le tissu conjonctif était notablement augmenté.

Le patient dont le cœur pesait 1 000 grs était mort en asystolie.

Dans leur série de 23 cas, COURVILLE et MASSON (1938) trouvèrent que 17 de leurs malades, c'est-à-dire 75 % avaient une atteinte cardiaque. Six d'entre eux par ailleurs moururent en insuffisance cardiaque aiguë. A l'autopsie leurs cœurs pesaient respectivement 500, 400, 1 140, 1 200, 840 et 500 grs. Trois autres moururent l'un d'une hémorragie de la glande pituitaire (poids du cœur : 500 grs). l'autre en coma diabétique (poids du cœur : 280 grs). Enfin le troisième de psittacose (poids du cœur : 540 grs). Une hypertension était présente seulement chez 3 patients.

Dans plusieurs de leurs cas un électrocardiogramme avait été pris démontrant le plus souvent une déviation du cœur à gauche et à mesure que la maladie progressait un allongement du complexe QRS, des défauts de conduction intraventriculaire, des arythmies et des changements de l'onde T. D'après eux, ces anomalies de l'électrocardiogramme n'étaient ni constantes ni spécifiques, pas plus d'ailleurs que les transformations structurales du muscle cardiaque. En 1924, paraissait un article de LEVÈNE et MILLER sur un cas d'acromégalie et gigantisme, sans hypertrophie cardiaque. La raison de cette publication était due au fait que ses auteurs pensaient

qu'il était très rare de trouver un véritable cas d'acromégalie sans insuffisance cardiaque et sans cardiomégalie.

Quelques années plus tard, BARTELHMEIR rapportait une série de 21 malades dont 14 avaient un électrocardiogramme anormal, consistant le plus souvent dans un défaut de la conduction intra-ventriculaire et une dépression du segment S. T.

La plus récente série publiée est celle d'HEJTMANCIK et HERMANN (1951). Ils firent l'étude de 25 malades s'étendant sur une période de 25 ans. Treize d'entre eux avaient une cardiopathie et 5 furent hospitalisés en insuffisance cardiaque aiguë.

Seulement 15 de leurs patients eurent un électrocardiogramme, et 9 se révélèrent anormaux. L'altération la plus fréquente était un défaut de conduction intra-ventriculaire (6) avec 2 blocs de branche gauche et 4 blocs incomplets. Deux autres malades avaient une hypertrophie ventriculaire gauche et le dernier une inversion de l'onde T dans plusieurs dérivations. Six de leurs cas, présentaient une hypertension et quatre un hyper-fonctionnement de la glande tyroïde.

Une autopsie fut pratiquée chez 4 de ces 5 malades qui moururent durant leur séjour à l'hôpital. Trois avaient de l'hypertension et, parmi ces derniers, deux moururent en insuffisance cardiaque aiguë. Les cœurs pesaient respectivement 450, 1 140, 680 grs, le 4e, dont le poids n'était pas rapporté, était toutefois très gros.

L'examen microscopique démontrait une hypertrophie marquée des fibres musculaires de l'appareil cardiaque et une hyperplasie diffuse du tissu fibreux inters-

titiel dans les deux cas. Aucun signe d'inflammation ou de pathologie des artères coronaires ne pouvait être mis en évidence. La même année. l'Ecole Lyonnaise avec GUILLERMET faisait une étude critique à propos de cinq observations. En 1958. EPSTEIN rapportait l'examen post-morten d'un des plus gros cœurs de la littérature. 1 340 grs. Son malade était atteint d'acromégalie et de cardiopathie rhumatismale.

En 1959, BERNADET publiait un travail inspiré par le professeur GADRAT : Le cœur dans l'Acromégalie, qui, à l'occasion de l'étude de 5 Acromégales résumait d'une manière excellente les travaux précédents et les Hypothèses du mécanisme de production.

Enfin le dernier article dont nous avons pu prendre connaissance était publié en février 1960 par le Docteur ZUCKERMAN à New-York, à l'occasion d'une présentation d'un acromégale avec un gros cœur.

Notre intérêt dans ce travail fut éveillé dès qu'il nous fut proposé et bien que de nombreuses recherches aient été effectuées dans ce domaine, nous nous efforcerons d'analyser nos propres cas et d'en tirer quelques conclusions.

TABLEAU I

Résumé de 25 cas d'Acromégalie

Cas	Age	Sexe	Durée de la maladie	Maladie associée	Symptomes d'insuffisance cardiaque	Signes Physiques	E.K.G.	Cardiopathie
1 M.P.	52	F.	4 ans	aucune	aucun	P.A. = 13/8 Pas de cardiomégalie Souffle systolique	normal	pas définitivement
2 L.S.	45	F.	2 ans	aucune	aucun	P.A. = 12/8 Pas de cardiomégalie Bruits du coeur normaux	Bas voltage dérivation III	non
3 * + P.K.	49	M.	inconnue	Ulcère peptique Diabète	Dyspnée d'effort insuffisance cardiaque gauche	P.A. = B/9 Tachycardie cardiomégalie modérée – souffle à l'apex	Onde Q III AVF Elévation ST III, AVF – Dépression ST V_4 V_5 Inversion T V_1 – V_6	oui
4 + W.F.	66	F.	5 ans	Hypertension	Dyspnée d'effort insuffisance cardiaque droite et gauche	P.A. = 24/12 Cardiomégalie marquée souffle systolique	Extrasystoles Block incomplet de Branchel – QRS – 0,11 sec.Hyg. Déviation axe gauche	oui
5 B.C.	38	F.	4 ans	Hyperthyroïd.	Dyspnée d'effort fatigue –	P.A. = 13/8 Pas de cardiomégalie Pas de souffle	Déviation axe à gauche	pas définitivement
6 L.M.	36	F.	8 ans	Hyper-Thyroïdisme	aucun	P.A. = 12/9 Pas d'anomalies cardiaques	NON Fait	non
7 * + P.E.	45	F.	plusieurs années	Aucune	Aucun	P.A. = 12/9 Pas de cardiomégalie Pas de souffle Bradycardie	QRS = 0,10 Sec. Elévation ST I II AVF	pas définitivement

Cas	Age	Sexe	Durée de la maladie	Maladie associée	Symptômes d'insuffisance cardiaque	Signes Physiques	E. K. G.	Cardiopathie
8 L.Z.	59	M.	Plusieurs années	Ulcère Duodénal	Dyspnée d'effort	P.A. = 13/8 Pas de cardiomégalie Souffle systolique	Block incomplet de branche droite QRS = 0,11 sec RR' $V_4^R - V_1$ I - AVL	oui
9 W.R.	68	M.	3 ans	Aucune	Aucun	P.A. = 13/7 Pas de cardiomégalie Bruits du coeur distants	Non fait	non
10 + F.V.	25	M.	2 ans	Aucune	Dyspnée d'effort	P.A. 15/8 Pas de cardiomégalie Souffle systolique au niveau de toutes les valves	non fait	oui
11 C.B.	39	M.	1 an	BMR = + 47 (métabolisme basal)	Aucun	P.A. = 15/9 Pas de cardiomégalie Pas de souffle	non fait	non
12 A.A.	28	M.	4 ans	BMR = - 9 Diabète	Aucun	P.A. = 15/8 Pas de cardiomégalie Pas de souffle	non fait	non
13 L.M.	29	M.	4 ans	RAA A 15 ans Souffle systolique Depuis Hypertension	Aucun	P.A. 18/11 Pas de cardiomégalie Souffle systolique	non fait	oui
14 J.D.	38	M.	10 ans	Aucune	Aucun	P.A. = 13/8 Pas de cardiomégalie Souffle systolique	non fait	pas définitivement
15 E.D.	57	F.	25 ans	Diabète Hypertension	Aucun	P.A. = 16/11 Pas de cardiomégalie Pas de souffle	Tachycardie sinusale	non

Cas	Age	Sexe	Durée de la maladie	Maladie associée	Symptômes d'insuffisance cardiaque	Signes Physiques	E. K. G.	Cardiopathie
16 + N.C.	75	M.	11 ans	insuffisance des coronaires ↓ ? mort d'infarctus myoc.	Dyspnée d'effort Insuffisance ventriculaire droite et gauche -	P.A. = 13/8 Cardiomégalie Souffle systolique	Déviation axe à gauche Block de branche droite QRS = 0,12 sec. Extrasystoles	oui
17 W.R.	42	M.	inconnue	insuffisance des coronaires	aucun	P.A. = 12/9 Pas de cardiomégalie Pas de souffle systolique	Déviation axe à gauche Q III - II - AVF T III - AVF inversée	oui
18 B.H.	52	F	1 an	Hyper-thyroïdisme	Palpitations Dyspnée d'effort Dyspnée noct. Paroxyst.	P.A. = 14/8 Cardiomégalie modérée Souffle systolique apex.-	Déviation axe à gauche	oui
19 F.F. (Toulouse)	61	M.	20 ans	? R.A.A. à l'âge de 5 ans	Dyspnée d'effort	P.A. = 11,5/7 Cardiomégalie modérée Souffle systolique apex. -	QRS = 0,12 sec. Block incomplet branche droit. - dépression ST I - III AVL - AVF. $V_1 - V_6$	oui
20 P.A.. (Toulouse)	51	M.	3 ans	Diabète	aucun	P.A. = 13,9 Pas de cardiomégalie Pas de souffle	Normal	non
21 B.C. (Toulouse)	33	F.	13 ans	Diabète hyperlipémie - Statose hépatique - Xanthomatose	aucun	P.A. = 10/6 Cardiomégalie modérée Pas de souffle	Bas voltage des tracés Block incomplet de branche droit. Onde T diphasique - $V_4 - V_6$	oui
22 P.I. (Toulouse)	48	F.	3 ans	Diabète	aucun	P.A.= 13/8 Pas de souffle Pas de cardiomégalie	Pas de déviation de l'axe du coeur	non (Catheterization cardiaque)

Cas	Age	Sexe	Durée de la maladie	Maladie associée	Symptômes d'insuffisance cardiaque	Signes Physiques	E. K. G.	Cardiopathie
23 S.A. ✱ + (Toulouse)	48	F.	inconnue	aucune	Dyspnée d'effort signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche -	T.A. = 10/7 Cardiomégalie Bruit de galop	Block de branche gauche	oui
24 F.R. ✱ + (Toulouse)	58	F.	12 ans	Diabète	Dyspnée, d'effort La malade mourut dans un tableau de défaillance cardiaque aigu -	T.A. = 14/9 Coeur normal à l'auscultation	Normal	oui
25 A.H. (Toulouse)	61	F.	5 ans	aucune	Palpitations	T.A. = 13/9 Pas de cardiomégalie Souffle systolique à l'apex.	Aplatissement onde T V_1 V_2 V_5 V_6 Dépression ST V_5 V_6	oui

\+ = Décès

✱ = Autopsie

Nous avons étudié le système cardio-vasculaire de 25 malades atteints d'Acromégalie et hospitalisés dans le service de médecine de Albany Medical School durant ces quinze dernières années ; et dans les services du Professeur Gadrat à la Faculté de Médecine de Toulouse. Nous n'avons tenu compte que des cas présentant un tableau complet de la maladie. Un examen électrocardiographique ne fut pratiqué que sur 18 malades. Sur six patients qui moururent durant leur séjour à l'hôpital, seulement quatre autopsies furent faites.

Le tableau I représente le résumé des signes cliniques et le bilan électrocardiographique dans chaque cas, en insistant surtout sur le système cardio-vasculaire.

Confirmant le fait que la maladie atteint d'habitude d'une manière égale les deux sexes, 14 de nos malades étaient des hommes et 13 des femmes. Leur âge variait entre 25 et 75 ans et nous remarqueront que la plupart de ceux qui présentaient une atteinte cardiaque avaient plus de quarante ans (10 sur 13).

Tableau II — *Age et Cardiopathie*

Age	*Nombre de malades*	*Cardiopathie*
20 - 30	3	2
30 - 40	5	1
40 - 50	6	3
50 - 60	6	3
60 - 70	5	4

La durée de la maladie différait beaucoup suivant les cas. Nous avons trouvé qu'elle avait le plus souvent débuté entre 30 et 40 ans. Treize de nos malades présentaient une cardiopathie évidente ; 4 d'entre eux avaient des accidents paroxystiques d'insuffisance ventriculaire gauche ; 3 étaient admis en insuffisance cardiaque aiguë généralisée. Deux autres étaient hospitalisés pour une thrombose des artères coronaires. Un 10ᵉ malade mourut en O.A.P. Pour les trois derniers, la mise en évidence de l'atteinte de l'appareil cardiaque était davantage l'œuvre de l'examen physique et électrocardiographique que la symptomatologie. Un 14ᵉ malade se plaignait d'une dyspnée d'effort sévère, mais aucun signe objectif de décompensation cardiaque ne put être mis en évidence. Deux autres patients avec un souffle systolique de la pointe, mais aucun autre signe de décompensation ou d'anormalité à l'électrocardiogramme, ne furent pas inclus dans le groupe des acromégales avec une cardiopathie.

Enfin, un dernier malade fut considéré comme pouvant présenter une affection cardiaque, et cela à cause de l'élévation du segment ST à l'électrocardiogramme dans plusieurs dérivations. D'ailleurs ce malade mourut et eut une autopsie dont le rapport sera présenté plus loin.

Nous avons été incapables d'établir un rapport entre la durée de la maladie et la présence d'une cardiopathie. Il est intéressant de noter que la personne présentant l'affection pendant le plus longtemps (25 ans) n'avait aucun signe clinique ou électrocardiographique de cardiopathie.

Un ou plusieurs électrocardiogrammes furent pris chez 18 malades. Onze furent considérés comme anormaux. L'anormalité la plus fréquente était un défaut de conduction intraventriculaire, présent dans six cas. Le premier avait un bloc de branche droite, le complexe QRS mesurant 0,12 sec. (par ailleurs ce malade avait eu une insuffisance coronaire diagnostiquée lors de précédentes hospitalisations). Deux autres avaient un bloc incomplet, les complexes QRS mesurant 0,11 sec. ; l'un d'entre eux ayant aussi de l'hypertension. Ce dernier présentait un bloc incomplet de branche gauche ; l'autre de branche droite. Chez les trois derniers, nous trouvions 2 blocs incomplets de branche droite (QRS = 0,12 sec.) et 1 bloc complet de branche gauche.

Chez un septième patient une onde Q était présente en dérivation III, AVF avec une élévation de segment ST dans ces mêmes dérivations et une dépression des segments ST en V4 et V5. L'onde T était négative de VI - V6. Un huitième malade avec une insuffisance des coronaires diagnostiquée auparavant avait une onde Q et une onde T inversée dans plusieurs dérivations. L'avant dernier électrocardiogramme considéré comme anormal montrait un allongement du complexe QRS (0,10 sec.) et une élévation du segment ST dans plusieurs dérivations. Quant au dernier nous avions un aplatissement de l'onde TV1 V2 V5 V6 et une dépression de ST V5-V6.

Notons au passage le fait que nous avons eu 3 électrocardiogrammes consistant avec une insuffisance coronaire, peut-être même 4 (25). L'un de ces malades (3),

mort pendant son séjour à l'hôpital eut une autopsie qui révéla des artères coronaires parfaitement normales.

Chez tous ces malades, la pression artérielle fut étudiée soigneusement et les résultats les plus élevés sont rapportés dans le tableau I. Chez 3 d'entre eux seulement, on peut parler d'hypertension (on a considéré un malade en état d'hypertension lorsque sa pression diastolique était supérieure à 9, à l'état de repos). Le premier de ces patients avait une cardiomégalie marquée, une insuffisance cardiaque généralisée et mourut ensuite d'un œdème aigu du poumon, son électrocardiogramme présentait un block incomplet de branche gauche et une hypertrophie ventriculaire gauche. Le second, avait eu un rhumatisme articulaire aigu à 15 ans, un souffle systolique depuis lors, et il ne présentait ni signe d'insuffisance cardiaque, ni cardiomégalie. Quant au dernier d'entre eux, bien qu'étant aussi diabétique, il n'avait aucun symptôme et l'examen physique du cœur aussi bien que l'électrocardiogramme ne révélait aucune anormalité.

Un hyperfonctionnement de la glande thyroïde était reporté dans 4 cas. Deux malades ne présentaient ni signe d'insuffisance cardiaque ni d'anormalité à l'électrocardiogramme. Un 3e avait une dyspnée d'effort, mais un électrocardiogramme normal. Le dernier avait une insuffisance cardiaque avec une cardiomégalie accentuée ; toutefois l'électrocardiogramme n'avait rien de remarquable excepté pour une déviation à gauche de l'axe du cœur.

Nous avons noté la présence de sept diabétiques dans notre groupe : quatre n'ayant aucune cardiopathie :

deux en insuffisance cardiaque gauche sont morts durant leur hospitalisation et eurent une autopsie.

Quant au dernier (une femme) elle présentait un un block incomplet de branche droite, une cardiomégalie modérée. Elle avait en outre un tableau d'Hyperlipémie avec Xanthomatose généralisée et une stéatose hépatique.

Tableau N° III

Cas	*Poids du cœur*	*Aorte et coronaires*	*Examen microscopique du cœur*
(3) P. K.	560 gr	Pas de plaques athéromateuses remarquées dans l'aorte. La lumière des coronaires n'était pas obstruée et pas de plaques athéromateuses notées.	Hypertrophie modérée des fibres du myocarde. Augmentation diffuse du tissu fibreux.
(7) L. Z.	420 gr	Plaques athéromateuses sur les parois de l'aorte et des artères coronaires dont la lumière toutefois était largement ouverte.	Hypertrophie modérée des fibres du myocarde. Pas d'augmentation remarquable du tissu fibreux.
(23) S. A.	1 000 gr Oreillette G. est thrombosée. Nodules végétants ; face auriculaire de la valvule mitrale.	Epaississement des parois des artères coronaires et aorte. Pas de plaque athéromateuse remarquable.	Inégalité des fibres du myocarde. Augmentation très importante du tissu fibreux.
(24) F. R.	Pas rapporté mais le cœur paraît de volume normal.	Pas d'altérations.	Pas d'hypertrophie des fibres du myocarde.

Nous avons résumé dans le tableau n° 3 ce qui fut découvert à l'autopsie performée chez 4 des 6 patients qui sont morts durant leur séjour à l'hôpital.

Le cœur était modérément augmenté de volume chez deux malades et extrêmement chez un autre. De l'artériosclérose était notée dans l'aorte et les coronaires du patient (7) mais la lumière des artères coronaires était normale dans les quatre cas. A l'examen microscopique, en remarquait une hypertrophie modérée des fibres du myocarde chez 3 sujets et une augmentation diffuse du tissu fibreux dans 2 des 4 cas.

Le malade (3) mourut en insuffisance cardiaque, cinq jours après une gastrectomie subtotale pour ulcère du duodénum. Son électrocardiogramme démontrait des changements compatibles avec une ischiémie du myocarde, faits qui ne furent pas retrouvés à l'autopsie comme nous le montre le tableau n° 3. Quant au cas (7), nous ne l'avons pas inclus dans notre groupe des cardiopathies définitives. Il mourut quelques jours après une tentative d'hypophysectomie. Avant son opération, il avait seulement présenté quelques anormalités dans son électrocardiogramme (QRS) = 0.10 sec. élévation de ST en dérivations I - III-AVF).

La malade (23) avait une insuffisance cardiaque généralisée, un block de branche gauche, et mourut dans un tableau d'asystolie. Quant au dernier cas autopsié (21), bien que ne présentant ni Cardiomégalie, ni d'anormalités à l'électrocardiogramme, nous l'avons inclus dans le groupe des cardiopathies puisqu'elle mourut elle aussi en asystolie ; son autopsie ne révéla rien

d'anormal quant à son système cardio-vasculaire, quoiqu'elle soit diabétique par surcroît.

Deux autres Acromégales moururent à l'hôpital, mais n'eurent pas d'autopsie. Le décès chez l'un suivait une intervention chirurgicale destinée à relever une sévère pression intracranienne. Il avait des symptômes d'insuffisance cardiaque et un souffle systolique au niveau de toutes les valvules. La mort chez l'autre advint le lendemain de son admission : due vraisemblablement à un infarctus du myocarde. Il avait des signes de décompensation, un gros cœur et un block de branche droit à l'électrocardiogramme. Un dernier malade avec de l'hypertension, une insuffisance cardiaque généralisée, une cardiomégalie mourut en œdème aigu du poumon chez lui.

Enfin, un cathétérisme Cardiaque fut pratiqué chez une de nos malades (22) chez laquelle il n'existait cliniquement aucune manifestation de défaillance cardiaque : la T. A. et l'électrocardiogramme étaient normaux. En dépit de ce bilan clinique relativement satisfaisant, les pressions auriculaires et ventriculaires droites, les pressions artérielles pulmonaires étaient discrètement élevées de façon homogène, mais surtout la morphologie des courbes enregistrées était très suggestive d'une insuffisance cardiaque « Hémodynamique », ce qui laisse à supposer que chez cette malade une insuffisance cardiaque clinique ne doit pas tarder à apparaître.

PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que ces malades atteints d'acromégalie aient été rassemblés dans un service de Médecine où les symptômes cardio-vasculaires sont plus fréquemment rencontrés que dans un service de Neuro-Chirurgie par exemple ; nous remarquerons que dans notre série la présence d'une cardiopathie chez un acromégale est moins souvent rapportée que dans les précédents travaux de Courville et Masson, de Hejtmancik pour ne parler que des plus récents.

Il est évident que plusieurs mécanismes peuvent être considérés comme responsables d'une cardiopathie chez un Acromégale. Ce dysfonctionnement de l'appareil cardiaque peut être dû à l'hypertrophie cardiaque elle-même, hypertrophie sans doute provoquée par l'hypersécrétion des hormones hypophysaires. Ensuite la Splanchnomégalie, augmentation du volume de tous les viscères qui occasionne un surcroît de travail pour le muscle cardiaque.

Aussi une prolifération diffuse du tissu conjonctif à l'intérieur des parois cardiaques peut-être tenue pour responsable des défauts de conduction intra-ventriculaire. Finalement cette cardiopathie pourrait en partie être secondaire à un hypermétabolisme.

Nous allons envisager ces diverses possibilités avec quelques détails.

Le premier facteur dans cette Cardiomégalie serait d'après Amsler la stimulation anormale, due à l'hypersécrétion des cellules eosinophiles du lobe antérieur de la glande pituitaire. Cette théorie hormonale postulée par Amsler, reprise par Courville et Masson, ensuite par Hejtmancik est encore considérée aujourd'hui comme capable d'expliquer en partie cette hypertrophie cardiaque. Déjà Masson constatait chez ses Acromégales avec une splanchnomégalie et une hypertrophie cardiaque que le volume du cœur était relativement plus important que la taille du malade, son développement musculaire ou le volume des autres viscères. Donc la Splanchnomégalie ne pouvait expliquer tout.

Toutefois cette splanchnomégalie joue un rôle qui n'est pas négligeable. Elle augmente d'une manière considérable le travail d'un cœur dont les cellules musculaires déjà affaiblies par une stimulation anormale de l'hypophyse seraient obligées pour satisfaire les demandes et augmenter le débit cardiaque de se dilater et s'hypertrophier encore davantage. C'est la théorie appelée « Work Hypertrophy » défendue par Courville et Masson et adoptée par la plupart des auteurs maintenant. Un tel mécanisme est sans doute responsable pour les cas de Cardiomégalie chez lesquels l'étude microscopique ne révèle qu'une hypertrophie des fibres du myocarde et chez lesquels aucune autre cause telles qu'une hypertension ou de l'artériosclérose généralisée ne peuvent être mises en évidence. Courville et Masson, Hejtmancik et Herman ont aussi découvert dans leurs exa-

mens histologiques qu'à l'hypertrophie des fibres myocardiques ne correspondait aucune augmentation dans le nombre ou le volume des vaisseaux sanguins, ce qui conduirait à une ischiémie relative et à un cœur moins efficace. Un troisième facteur pouvant jouer un rôle dans la production d'une cardiopathie chez l'Acromégale serait une prolifération du tissu conjonctif à l'intérieur du muscle cardiaque causant des altérations dans la conduction intra-ventriculaire. KROS pensait que cette prolifération du tissu interstitiel était un important phénomène dans cette maladie et serait responsable de la splanchnomégalie généralsée « (de même la prolifération du tissu fibreux du derme causerait l'épaississement de la peau du nez, des oreilles, des paupières et des lèvres) ».

OSBORNE trouvait dans le cœur de son malade du tissu fibreux en grande quantité ; de même CUSHING et DAVIDOFF remarquaient une importante prolifération du tissu conjonctif de soutien dans le myocarde chez leurs patients. Mêmes constatations dans la série de COURVILLE et MASSON, d'HEJTMANCIK et HERMAN dont deux cas à l'autopsie démontraient une prolifération du tissu fibreux du cœur, sans artériosclérose des artères coronaires. Deux de nos cas montraient aussi une augmentation du tissu conjonctif de soutien. Il est certain que ce tissu fibreux gêne en quelque manière que ce soit la fonction du myocarde. De même, le fait que l'électrocardiogramme chez les Acromégales révèle souvent une altération dans la conduction de l'influx à travers le ventricule dérive certainement de la prolifération du tissu conjonctif.

Ainsi que nous l'avons vu plus haut les auteurs comme Sternberg et Hinsdale considéraient que les artères dans l'Acromégalie étaient dilatées et épaissies avec parfois une obstruction de leur lumière. Ces faits n'étaient pas confirmés par les travaux de Courville, Masson et Hejtmancik, et l'examen hystologique de nos cas ne révélait aucun épaississement de la paroi des artères ou une obstruction de leur lumière.

Une artériosclérose des coronaires est sans doute la cause d'une cardiopathie chez certains Acromégales. Ainsi dans notre série deux malades sont morts vraisemblablement d'une thrombose coronaire, mais il n'est pas possible de généraliser et l'on peut postuler sans prendre trop de risques qu'il n'y a pas de relation entre l'artériosclérose des artères coronaires et la cardiopathie présente de l'Acromégalie.

Un quatrième facteur capable de jouer un rôle dans la production d'une cardiopathie de l'Acromégalie serait un déséquilibre des fonctions du métabolisme basal chez 49 patients sur 72. De même la glande thyroïde était palpable dans un grand nombre de cas. Courville et Masson considérant la question se demandaient si cette élévation du métabolisme basal était secondaire à une hypersécrétion de TSH (Tyreo - Stimuline - Hormone) ou bien à la splanchnomégalie généralisée due à l'action de SH (Somatotropic - Hormone) ou bien à la glande thyroïde elle-même.

Davis notait aussi une glande thyroïde hypertrophiée chez 30 % de ses malades atteints d'Acromégalie (100 cas). Il pensait qu'un état persistant d'hyperthyroïdisme pouvait causer une insuffisance du myocarde.

Hejtmancik et Herman trouvaient une tyroïde en hyperfonctionnement chez seulement quatre de leurs malades dont trois avaient une cardiopathie évidente. Dans notre série nous avons rencontré quatre hyperthyroïdiens sur 25 et deux d'entre eux avaient une insuffisance cardiaque.

Le diabète est aussi fréquemment associé à l'Acromégalie Cushing et Davidoff le rapportaient chez 12 malades sur 100 (12 %). Hejtmancik chez 5 malades sur 21 (23,8 %). Dans notre étude, le diabète était reconnu dans 7 cas (28 %), trois d'entre eux ayant une cardiopathie ; et bien que nous soyons très avertis des complications cardio-vasculaires du diabète, il ne semble pas qu'elle puisse jouer un rôle dans la production d'une maladie cardiaque chez l'Acromégale.

L'hypertension n'est pas habituellement considérée comme faisant partie du tableau de l'Acromégalie, et le nombre d'Acromégales ayant de l'hypertension varie avec les publications. Humphrey et Dixon, Bassoe, pensaient avoir trouvé chez de tels sujets les premiers une substance hypertensive dans les urines, le second dans le sang. Mais il ne semble pas aujourd'hui qu'un tel produit ait une relation quelconque avec l'hypersécrétion des cellules eosinophiles de l'hypophyse. Seulement 3 des 24 malades de Courville et Masson avaient de l'hypertension. Bartelheimer notait une hypertension transitoire chez ses malades et pensait à une stimulation concomitante des cellules basophiles de l'hypophyse. Six des 21 patients d'Hejtmancik avaient une pression artérielle élevée (soit 28,6 %). Ces auteurs ne pensaient toutefois qu'il n'existait aucune relation entre Acromé-

galie et hypertension, mais concluaient que les Acromégales supportent très mal l'hypertension.

Trois de nos malades avaient de l'hypertension. L'un d'entre eux avait une cardiopathie avec une cardiomégalie marquée et une insuffisance cardiaque généralisée. Un seul de nos Acromégales sur 3 a donc très mal supporté cette association avec de l'hypertension, mais nous sommes certains que l'opinion des précédents auteurs est fondée et sera vérifiée dans les prochaines séries.

Un mot pour terminer sur le traitement de ces Cardiopathies dans l'Acromégalie. Dans tous les cas où elle fut pratiquée la RADIOTHERAPIE HYPOPHYSAIRE semble avoir amélioré les signes d'insuffisance cardiaque. Il semble qu'il en serait de même pour l'hypophysectomie. Quant aux toni-cardiaques ils semblent avoir été utiles seulement pour un temps court dans le cas où la radiothérapie hypophysaire ou l'Hypophysectomie ne furent pas pratiquées.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié le système cardio-vasculaire de 25 malades, une autopsie fut pratiquée chez 4 d'entre eux.

1° 13 d'entre eux présentaient une insuffisance cardiaque évidente. 3 étaient en décompensation aiguë et 2 autres étaient admis avec un diagnostic possible de Thrombose des artères coronaires: 4 autres malades avaient peut-être une cardiopathie, mais ceci ne pouvait être prouvé à l'exception de l'un d'entre eux, dont l'autopsie révélait une hypertrophie des fibres myocardiques. Toutefois, de son vivant, aucun signe de maladie cardiaque n'était visible.

— 11 de nos patients sur 18 ayant eu une étude électrocardiographique, avaient un tracé anormal, l'altération la plus fréquente étant une déficience de la conduction intra-ventriculaire.

— 4 de nos malades avaient de l'hyperthyroïdisme. 7 un diabète, 3 de l'hypertension.

2° L'autopsie faite dans 4 cas dont 2 morts en insuffisance cardiaque aiguë démontraient une cardiomégalie (560 g et 1 000 g et 420 g). L'étude microscopique révélait une hypertrophie des fibres musculaires du cœur avec une prolifération diffuse du tissu conjonctif de soutien dans deux cas.

3° Nous avons revu les différentes théories du mécanisme suivant lequel une cardiopathie se développe chez un Acromégale. L'effet direct de l'hormone somatotrope sur le cœur, le surcroît de travail imposé par la Splanchnomégalie généralisée sur cet organe, la présence d'un tissu fibreux important à l'intérieur du myocarde et interférant sans doute avec sa fonction. Enfin, un déséquilibre du métabolisme se traduisant par un hyperfonctionnement de la glande thyroïde et du diabète.

4° Finalement, nous ne pensons pas que l'élévation de la pression artérielle présente dans quelques cas, joue un rôle déterminant dans la production de l'altération cardiaque chez l'Acromégale.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
GADRAT

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 28 avril 1961

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université
P. DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. ALESSANDRI (G.). — Acromegalia con polso rare permanente ed enorme ipertensione arteriosa. *Policlinico* (sez. - prat.), 15, p. 913, 1908.

2. AMSLER (C.). — Zur Lehre der Splanchnomegalie bei Akromegalie. *Berl. Klin. Wchnschr.*, 2, p. 1600-1604, 1912.

3. ANDERSON (E.-M.) and COLLIP (J.-B.). — Thyreotropic Horm. of anterior pituitary. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 30, p. 680, 1933.

4. BARTELHEIMER (H.). — *Deutsche Med. Wchnschr.*, 72, p. 382-385, 1947.

5. BASSOE (P.). — Acromegaly, in Endocrinology and Metabolism, New-York. D. Appleton et Company. Vol. I, p. 805. 1922.

6. BERNADET (P.). — Le cœur dans l'Acromégalie. Travail du Professeur GADRAT (Prix Gaussail). Société de Médecine de Toulouse, 1959.

7. CAMERON (A.-T.). — Recent advances in Endocrinology. P. Blakinston's son and Company. Philadelphia, 1936.

8. COGGESHALL, CHESTER and ROOT, HOWARD (F.). *Endocrinology*, 26, p. 1-25, 1940.

9. COURVILLE (C.) and MASSON (V.-R.). — The Heart in Acromegaly. *Arch. Int. Medecine*, 61, p. 704-713, 1938.

10. CUSHING (H.) and DAVIDOFF (L.-M.). — The pathological findings in 4 autopsied cases of Acromegaly. With a discussion of their significance. Monograph 22 ; Rockfeller Institute for *Medical Research*, 1927.

11. CUSHING (H.) and DAVIDOFF (L.-M.). — Studies in Acromegaly - IV - The Basal Metabolism. *Arch. Intern. Med.* 39, p. 673, 1927.

12. DAVIDOFF (L.-M.). — Studies in Acromegaly. The Anamnesis and symptomatology in 100 cases. *Endocrinology*, 10, p. 461, 1926.

13. DAVIDOFF (L.-M.) and CUSHING (H.). — *Arch. Int. Med.*, 39, p. 751-779, 1927.

14. DAVIS (A.-C.). — The Thyroid Gland in Acromegaly. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 9, p. 709, 1934.

15. ELSTERTER and SCHROEDER. — Ueber einen Fall Von Akromegalie and splenchnomegalie. *Med. Klin.*, 10, p. 1311, 1914.

16. EPSTEIN (C.-C.). — Extreme Cardiac Enlargement. *Annales Intern. Med.*, 48, p. 1387-1400, 1958.

17. FOURNIER (J.-B.-C.). — Acromegalie et troubles vasculaires, *Thèse Paris*, n° 111, 1896.

18. FRIEDBERG (C.-K.). — Diseases of the Heart. W. B. Saunders Company. Philadelphia and London, 1950.

19. GUILLERMET (J.). — Le cœur dans l'Acromégalie. *Mémoire pour la Médaille d'Or de l'Internat de Lyon* (juin 1951).

20. HEJTMANCIK (M.-R.) and HERMANN (G.-R.). — Heart in Acromegaly. Clinic et pathologic study. *Acta Med. Scandinavia*, supp. 259, 140, p. 171-180, 1951.

21. HINSDALE (G.). — Acromegaly, Détroit. W. W. Warren, 1898.

22. HUCHARD (H.). — Anatomie pathologique, lésions et troubles vasculaires de l'acromégalie. *J. D. Praticiens*, 9, p. 249, 1895.
et troubles vasculaires de l'acromégalie-!32- 8

23. HUMPHREY (L.) and DIXON (W.-E.). — A case of Acromegaly with Hypertrophied Heart. Pressor substances in the urine. *Brit. Med. J.*, 2, p. 1047, 1910.

24. KRAUS (J.-E.). — *Archiv. Path.*, 40, p. 191-207, 1945.

25. LABADIE, LAGRAVE and DEGUY. — Associations morbides de l'Acromégalie. *Arch. gén. de Méd.*, 1, p. 129, 1899.

26. LEVENE (G.) and MILLER (L.-C.). — *Journal of Clinic. Endocrinology*. Vol. 2, p. 403-405, 1942.

27. LUBARSCH (O.). — Hypophyse und Akro und Splanchnomegalie, Jahresk. *F. Aerztl. Fortbild.*, 3, p. 70, 1912.

28. MAGNUS - LÉVY (A.). — Untersuchungen zur schildrüsenfrage. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 33, p. 269, 1897.

— Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger drüsenohne Ausführungsgang, in Van Noorden. *Handbuch der Pathologie des stoffwechsels*, ed. 2, Vol. 2, p. 350, 1907.

29. MARIE (P.). — Sur deux cas d'Acromégalie, Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités inférieures et supérieures et céphaliques. *Revue de Médecine de Paris*, 6, p. 297-333, 1886.

30. MARIE (P.) and SOUZA-LEITE. — Essays on Acromegaly, London. Adlard and Son, 1891.

31. OSBORNE (O.-T.). — A case of Acromegaly, autopsy, skeleton. *Yale Md. J.*, 4, p. 1, 1897.

32. PAVOT (J.) and BEUTTER (M.). — Acromegalie, Splanchnomégalie, gros cœur, mort par asystolie. *Lyon Méd.*, 36, p. 1088, 1904.

333. SELYE (H.). — *Textbook of Endocrinoloy*, Montréal. Université de Montréal, 1948.

34. STERNBERG (M.). — Acromegaly, translater by F. R. B., Atkinson, London, H.-K. Lewis, 1899.